

Pharmakotherapie von Schlafstörungen

Göran Hajak*), Peter Geisler, Eckart Rüther

Schlafstörungen, im Sinne von Ein- und Durchschlafstörungen, sind neben Schmerzen eines der häufigsten Symptome, über das Patienten beim Allgemeinarzt klagen. Auf den ersten Blick vermitteln diese Störungen den Eindruck eines leicht behandelbaren Problems. Die gezielte Exploration bringt dagegen zutage, daß die Erkrankung bei den meisten Betroffenen bereits chronifiziert und daher schwer therapierbar ist. Der Patient möchte seine Schlaflosigkeit dennoch mit einer einzigen, einfachen und wirksamen Methode behandelt haben. Dabei versteht er seine Beschwerden im allgemeinen als somatische Störung und sieht psychische Alterationen höchstens als Folge derselben an. Dies bedeutet, daß von ihm Fragen zu seelischen Hintergründen der Lebenssituation als indiskret oder zumindest als irrelevant beurteilt werden. Diese Situation kann leicht dazu verleiten, ausschließlich eine zu Beginn meist sogar erfolgreiche symptomatische Therapie mit Schlafmitteln einzuleiten. Dies bahnt jedoch nicht selten den Weg zu einer weiteren Chronifizierung der Erkrankung und zum Schlafmittelabusus. Der Therapeut wird auch dem ärztlichen Anspruch untreu, ursachenorientiert zu behandeln. Im Vorfeld der Behandlung sind daher einige Grundlagen zu beachten, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden.

*) Anschrift des Autors:
Dr. med. G. Hajak
Psychiatrische Klinik der Universität
v.-Siebold-Straße 5
3400 Göttingen

Klassifikation

Ein- und Durchschlafstörungen entstehen aus einem Mißverhältnis zwischen Schlafbedürfnis und Schlafvermögen. Sie stellen einen Mangel an Schlafqualität oder Schlafquantität dar. Sie sind auch ein subjektives Phänomen und damit die individuelle Wahrnehmung eines gestörten Schlafes. Als manifeste Erkrankung werden sie angesehen, wenn sich die Beschwerden innerhalb eines Monats mindestens dreimal pro Woche wiederholen und beim Patienten Einbußen im Wohlbefinden und der Leistungsfähigkeit am Tage auftreten [1].

Die Formen der Schlafstörungen lassen sich unter verschiedenen Gesichtspunkten gliedern, so daß mittlerweile eine Reihe von standardisierten Klassifikationssystemen vorliegt [z.B. 1, 2, 4]. Eine pragmatisch ätiologisch ausgerichtete Einteilung von Ein- und Durchschlafstörungen ist am ehesten in Anlehnung an das Klassifikationssystem der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft, dem sog. DSM-III-R möglich [1]. In leichter Abwandlung der dort vorgeschlagenen Einteilung lassen sich fünf Formen von Ein- und Durchschlafstörungen unterscheiden [25] (Tab. 1).

Tabelle 1: Klassifikation der Ein- und Durchschlafstörungen

-
1. Organisch bedingt
 2. Bei einer psychischen Störung
 3. Primär-psychophysiologisch
 4. Als Begleitsymptom anderer Schlafstörungen
 5. Sonderformen
-

1. Unter den *organisch bedingten Störungen* werden alle Ein- und Durchschlafstörungen (EUDSS) zusammengefaßt, bei denen sich eine somatische Grundlage nachweisen läßt. Hier sind z. B. Erkrankungen zu nennen, die mit nächtlichen Schmerzen einhergehen, wie z. B. Rheuma, aber auch kardiovaskuläre Erkrankungen und endokrinologische Störungen. Schlafstörungen als Nebenwirkung von Medikamenten, Intoxikationen und der Mißbrauch von Alkohol und Drogen fallen ebenfalls in diese Gruppe. Auch

die verschiedenen Formen der Schlafapnoe können sich ausnahmsweise als Insomnie äußern, ebenso wie das Restless-legs-Syndrom und das Periodic-movements-in-sleep-Syndrom (siehe die Beiträge von Faust & Peter sowie Pollmächer in diesem Band).

2. Bei der zweiten Gruppe, den *EUDSS bei einer psychischen Störung*, treten die Beschwerden im Zusammenhang mit einer psychiatrischen Erkrankung auf [30, 71]. Hier ist beispielsweise das frühmorgendliche Erwachen des Depressiven zu nennen, aber auch bei anderen Erkrankungen, wie Schizophrenien, Zwangs- und Angsterkrankungen [18] oder Eßstörungen [40] sind Schlafstörungen möglich [21, 62, 76]. Häufig sind psychogen-psycho-reaktive EUDSS bei emotionalen Belastungen und einer gestörten Erlebnisverarbeitung zu beobachten [7, 32, 66].
3. Der Übergang zu den *primären und psychophysiologischen EUDSS* erfolgt ohne eine klare Grenze. Definitionsgemäß ist das Hauptmerkmal dieser Gruppe ein gestörter Schlaf, dessen Andauern nicht direkt mit einer anderen psychischen Störung oder einer organischen Erkrankung in Beziehung steht [1, 28]. Klagen über Schlaflosigkeit beherrschen in erheblichem Maße den Lebenslauf der Betroffenen. Ihre allabendlichen Anstrengungen, besser zu schlafen, sind vergeblich und führen zur Angst vor jeder bevorstehenden Nacht, zu innerer Anspannung und nächtlichem Angst- und Ärgergefühl. Die Patienten weisen während des Einschlafens ein erhöhtes Aktivierungsniveau auf. Sie sind unruhig, sorgenvoll, angespannt, ängstlich, zeigen vegetative Begleitsymptomatik, wie z. B. Herzklopfen oder Tachykardien und kreisen in ihren Gedanken um anstehende und erledigte Alltagsprobleme [7]. Die idiopathische Ein- und Durchschlafstörung zeigt eine ähnliche Symptomatik. Sie unterscheidet sich von der primären und psychophysiologischen Form durch den Beginn der Schlafbeschwerden in der frühen Kindheit [29].
4. In der nächsten Gruppe treten *EUDSS als Begleitsymptom einer anderen Schlafstörung* auf. Diese können Parasomnien, wie Pavor nocturnus und Schlaftrunkenheit, aber auch Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen sein [72, 74].

5. Aus der letzten Gruppe, den *Sonderformen von EUDSS*, ist vor allem die Fehlwahrnehmung des Schlafzustandes wichtig. Diese Patienten klagen unbeirrbar über schlechten Schlaf, obwohl Messungen im Schlaflabor normale Befunde oder höchstens leichte Abweichungen von altersentsprechenden Durchschnittswerten zeigen. Das hat auch zur Bezeichnung "Beschwerden ohne objektivierbaren Befund" und zum Begriff der "Pseudoinsomnie" geführt [2, 47, 55]. Zu den Sonderformen gehören auch exogen bedingte Störungen, die durch Einflüsse der Umwelt (z. B. Lärm, Licht, Temperatur) verursacht werden [2].

Allgemeine Behandlungsprinzipien

Mehrere Ursachen können unabhängig voneinander bei der Entstehung einer Ein- und Durchschlafstörung wirksam werden. Jede Ursache kann einen spezifischen Therapieansatz erfordern. Dabei hat der Gewinn von Zusatzinformationen zur Erstdiagnose, z. B. durch eine schlafpolygraphische Untersuchung, für das therapeutische Procedere einen erheblichen Wert. Dies bestätigt auch der Befund des Schlaflabors Göttingen. Patienten mit Schlafstörungen haben in 45 % der Fälle Mehrfachdiagnosen. Häufige Kombinationen von Diagnosen waren psychogene und psychophysiologische Ein- und Durchschlafstörungen mit einer Abhängigkeitsentwicklung bei Benzodiazepin-Einnahme. Dieses Krankheitsbild wurde nicht selten durch Symptome ruheloser Beine und periodischer Bewegungen der Beine überlagert. Auch zeigten Schlafapnoe-Patienten mit Durchschlafstörungen nicht selten Symptome einer psychophysiologischen Ein- und Durchschlafstörung, die für sich allein Krankheitswert hatten und die den Patienten wiederum in einen Schlafmittelabusus trieben.

Faktoren, die eine Ein- und Durchschlafstörung verursachen und Faktoren, die sie aufrechterhalten, können sich unterscheiden. Die Schlafstörung kann dabei trotz Wegfall der ehemaligen Störfaktoren weiterbestehen [43]. Diesem Sachverhalt entspricht, daß die Ätiologie der Erkrankung in späteren Entwicklungsphasen häufig nicht mehr bekannt ist [70]. Die Schlafstörung hat sich verselbständigt und unterliegt eigengesetzlichen Kriterien. Dieser Prozeß beschreibt die Chronifizierung einer Ein- und Durchschlafstörung. Prinzipiell kön-

nen alle Schlafstörungen chronifizieren. Dies reicht von einer chronisch vorhandenen psychischen Problematik über ein seit Jahren vorhandenes Herzleiden bis hin zu einer andauernden Ruhestörung durch das Wohnen in der Nähe eines Flugplatzes. Überwiegend werden jedoch Pathomechanismen der primären psychophysiologischen Ein- und Durchschlafstörung wirksam und bestimmen die Krankheitscharakteristika. Der Eigengesetzlichkeit der chronischen Schlafstörung werden spezifische medikamentöse und nichtpharmakologische Therapieansätze gerecht. Die Pharmakotherapie ist dabei immer einem komplexen Angebot an nichtpharmakologischen Therapiemaßnahmen zuzuordnen [25].

Einsatzbereiche medikamentöser Therapien

Schlafmittel bieten im allgemeinen einen sicheren Wirkungseintritt im Vergleich zu nichtpharmakologischen Therapieverfahren. Sie können damit das letzte und einzig wirksame Mittel bei Versagen anderer Therapieformen sein. Sie reduzieren prompt den Leidensdruck. Der Patient ist weniger auf seine Schlafbeschwerden fixiert, fühlt sich mit seinen Beschwerden ernstgenommen und steht einer weiterführenden Diagnostik aufgeschlossener gegenüber. Auch sind dadurch andere Therapieverfahren leichter einzuleiten und durchzuführen. Vor allem durchbrechen Schlafmittel den *circulus vitiosus* von Angst, Unruhe und Schlafstörung. Die sich verstärkende Wechselbeziehung dieser Faktoren stellt bei vielen chronisch Kranken das entscheidende Moment dar, welches die Schlafstörung erhält. Nachteile einer Schlafmitteltherapie begründen sich vor allem durch die Nebenwirkungsproblematik und die Gefahr einer Abhängigkeits- und Suchtentwicklung bei einigen Präparaten. Weiterhin besteht die Möglichkeit, die Symptomatik durch die Schlafmitteleinnahme zu verschleiern und dadurch die kausale Therapie zu vernachlässigen. Letztlich kann die Schlafmitteleinnahme eine passiv-rezeptive Haltung des Patienten provozieren, die z. B. verhaltenstherapeutische Ansätze erschwert. Die Vor- und Nachteile einer symptomatischen Therapie mit Schlafmitteln müssen daher für jeden Patienten individuell abgewogen werden (Tab. 2). Der Einsatz kausal wirksamer Medikamente bei spe-

zifischen somatischen Erkrankungen als Ursache von Schlafstörungen wird hiervon nicht berührt.

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der Behandlung mit Schlafmitteln

Vorteile:	Nachteile:
1. Sofortige Beschwerdelinderung	1. Nebenwirkungsproblematik
2. Sicherer Wirkungseintritt	2. Gefahr der Abhängigkeits- keits- und Suchtentwicklung durch einige Präparate
3. Gute Wirksamkeit bei Versagen anderer Therapie- formen	3. Verschleierung der Symptomatik
4. Reduktion sekundär schlaf- störungsverstärkender Komponenten (z. B. Angst)	4. Vernachlässigung der kausalen Therapie
5. Förderung der Patienten- compliance für andere Therapieverfahren	5. Passiv rezeptive Haltung des Schlafgestörten

Voraussetzungen für eine Schlafmitteltherapie

Aus den möglichen Nachteilen einer Behandlung mit Schlafmitteln erwachsen einige Voraussetzungen für deren Beginn:

1. Abschluß des diagnostischen Prozesses:

Schlafmittel sollen erst dann angewendet werden, wenn der diagnostische Prozeß abgeschlossen ist. Liegt eine chronische Schlafstörung vor, sollten symptomarme organische Störfaktoren, wie z. B. periodische nächtliche Beinbewegungen, Apnoen oder Herzrhythmusstö-

rungen diagnostisch miterfaßt werden, beispielsweise durch eine polygraphische Untersuchung des Nachtschlafes. Auch psychiatrische Aspekte müssen in der Diagnostik mit abgedeckt werden. Da Schlafqualität und Schlafquantität innerhalb von Monaten schwanken können, ist eine genaue Langzeitanamnese des Schlafverhaltens, ggf. durch den Einsatz eines Schlafprotokolls, erforderlich. Auch eine genaue Schlafmittel- und Genußmittelanamnese (insbesondere Alkohol!) ist eine Voraussetzung für die Wahl der Therapieform.

2. Gezielte Indikation:

Es muß eine gezielte Indikation zur Schlafmitteleinnahme bestehen. Voraussetzung dafür ist die Sicherung einer Diagnose, welche die Kausalität der Schlafstörung mit beinhaltet. In der Regel sollen von einer symptomatischen Pharmakotherapie ursachenorientierte Therapien eingeleitet werden, ggf. soll ein Versuch mit nichtmedikamentösen Therapien erfolgen.

3. Gesamtbehandlungskonzept:

Vor Therapiebeginn wird ein Gesamtbehandlungskonzept erstellt. Die Schlafmitteltherapie wird einer ursachenorientierten oder aber nicht-pharmakologischen Therapie beigeordnet. Das Schlafmittel übernimmt dabei eine Nebenrolle im Behandlungskonzept.

4. Medikamentenplan:

Die Einnahme des Präparats erfolgt nach einem Medikamentenplan. Der Arzt bespricht mit dem Patienten vor dessen erster Tabletteneinnahme den genauen Ablauf der Behandlung. Er legt die Dosis und Einnahmezeit, vor allem aber die Einnahmedauer und Alternativen nach Abbruch der medikamentösen Behandlung fest. Die Gefahr einer unkontrollierten Selbstmedikation und eigenständigen Dauerbehandlung mit Schlafmitteln kann damit verringert werden.

5. Ausschluß von Risikopatienten:

Risikopatienten sollen von der Behandlung ausgeschlossen oder nur bei ausgewählter Indikation einbezogen werden. Bei der Einnahme von Präparaten mit Suchtgefahr sind dies primär Personen mit erhöhtem Risiko für eine Abhängigkeitsentwicklung, z. B. mit unkon-

trolliertem Schlafmittelgebrauch oder inadäquatem Umgang mit Alkohol in der Vorgeschichte. Risikofaktoren sind weiterhin Erkrankungen, die als Kontraindikation für das jeweilige Präparat gelten und die Einnahme von Präparaten mit der Möglichkeit einer Medikamenten-Wechselwirkung. Besondere Vorsicht ist diesbezüglich bei geriatrischen Patienten angezeigt.

6. Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt:

Die Medikamentenverschreibung setzt ein Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt voraus. Therapeutische Erfolge sind nicht in kurzer Zeit zu erwarten. Der behandelnde Arzt muß bereit sein, einen längeren Therapieweg gemeinsam mit dem Patienten durchzuhalten. Über einen guten Kontakt ist der Patient in seinem Umgang mit dem Medikament leichter zu führen. Eine Abhängigkeitsentwicklung läßt sich so eher vermeiden. Auch ist ein erneutes Auftreten von Schlafstörungen nach einem Absetzen der Medikamente therapeutisch besser abzufangen.

Indikationen zur Behandlung mit Schlafmitteln

1. Akute, reaktive oder situative Schlafstörungen

Der Einsatz von Schlafmitteln ist gerechtfertigt, wenn die Schlafstörung als vorübergehend und kurzzeitig (3 - 4 Wochen) eingeschätzt wird. Diese Störungen sind gewöhnlich mit situativem Streß verbunden, häufig im Zusammenhang mit Beruf, Familie oder schwerer körperlicher Erkrankung [54]. Eine kurzfristige Schlafmitteleinnahme dient der sofortigen Entlastung des Patienten.

2. Durch organische und psychische Erkrankungen bedingte Schlafstörungen

Schlafmittel können die Behandlung von organischen und psychischen Erkrankungen unterstützen, die Schlafstörungen als Begleitsymptome aufweisen. Als Zusatzmedikament reduzieren sie den akuten Leidensdruck und verbessern die Compliance des Patienten. Sie müssen ausgeschlichen werden, wenn die ursachenorientierte Therapie greift.

3. Chronische, nicht vorbehandelte Schlafstörungen

Für diesen Indikationsbereich gibt es keine einheitlichen Richtlinien. Der Einsatz eines Schlafmittels durchbricht den Circulus vitiosus, der aus Angst vor dem Nicht-Schlafen-Können eine erhöhte Erregungsbereitschaft und damit wieder Schlaflosigkeit erzeugt. Nichtpharmakologische Verfahren wurden von diesen Patienten vielfach ohne Erfolg angewendet. Neuen therapeutischen Empfehlungen des Arztes gegenüber zeigen sie deshalb eine überkritische Haltung. Der Pharmaeffekt kann den erneuten Einsatz nichtpharmakologischer Therapiemaßnahmen erleichtern. Gegen die Verschreibung von Schlafmitteln spricht, daß chronische Schlafstörungen häufig auf organische und psychische Erkrankungen zurückzuführen sind, die sich nicht auf den ersten Blick zu erkennen geben. Sie können durch das Schlafmittel verschleiert werden. Vor Therapiebeginn müssen daher intensive differentialdiagnostische Anstrengungen angestellt werden und alle Voraussetzungen zur Behandlung mit Schlafmitteln erfüllt sein (siehe oben). Auch ein erfolgreicher Einsatz eines Pharmakons kann zudem in eine Abhängigkeit führen, wobei gerade Patienten mit einer chronischen Problematik ungern auf ihr Mittel verzichten wollen. Der Arzt muß eingehend über die Gefahren dieses Therapiekonzepts aufklären und den Patienten im Verlauf der Therapie kontrollieren. Kontraindiziert ist der Schlafmittelgebrauch bei chronisch Schlafgestörten, die einen anfänglich erfolgreichen medikamentösen Therapieversuch zum Rückzug vor anderen Therapieverfahren nutzen.

4. Chronische, vorbehandelte Schlafstörungen

Hier ist eine Schlafmitteltherapie im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes zu rechtfertigen. Dieser Ansatz bindet pharmakotherapeutische Verfahren, wie z. B. Dosisanpassung, Präparatewechsel, Kombinationstherapie, Intervalltherapie und anderes in ein Therapiekonzept ein. Ein Arzt/Patientenkontakt zur Medikamentenkontrolle sollte hierbei mindestens alle vier Wochen erfolgen. Bei chronischer Einnahme eines Schlafmittels über mehr als ein Jahr und erhaltener Wirksamkeit kann die Behandlung weitergeführt werden, wenn dem Patienten durch Nebenwirkungen kein Schaden entsteht (Tab. 3).

Tabelle 3: Indikation zur Behandlung mit Schlafmitteln

-
1. Entlastung des Patienten bei akuten reaktiven oder situativen Schlafstörungen im Rahmen kurzzeitiger oder vorübergehender Beschwerden.
 2. Unterstützung anderer Therapien bei organisch oder psychisch bedingten Schlafstörungen.
 3. Durchbrechen des Circulus vitiosus von schlechtem Schlaf und der Angst vor schlechtem Schlaf bei chronischen nicht vorbehandelten Schlafstörungen.
 4. Ausschleichen oder Umsetzen der Medikamente unter Berücksichtigung eines multimodalen Therapiekonzeptes; mit besonderer Vorsicht auch längere Behandlung bei chronischen, vorbehandelten Schlafstörungen.
 5. Weiterbehandlung bei chronischer und anhaltend erfolgreicher Behandlung.
-

Auswahlkriterien für Schlafmittel

1. Grunderkrankung

Wie bereits erwähnt, stellen Schlafstörungen häufig ein Symptom einer anderen Erkrankung dar. In solchen Fällen ist stets zu prüfen, ob die Schlafstörung nicht auch ohne den Einsatz eines Schlafmittels, durch die Auswahl eines geeigneten Präparats zur Behandlung der Grunderkrankung beseitigt werden kann. Bei Depressionen kommt z. B. die Gabe eines Antidepressivums mit sedierender Wirkung am Abend in Frage, im Bereich der schizophrenen Störungen können nieder- bis mittelpotente Neuroleptika mit schlafanstoßendem Effekt zum Einsatz kommen.

2. Wirkdauer

Bei der Auswahl des geeigneten Präparates muß zum einen der Typ der Schlafstörung berücksichtigt werden. Bei isolierten Einschlafstö-

rungen sollte man Mittel mit der kürzest möglichen Halbwertszeit auswählen, während bei Durchschlafstörungen und insbesondere bei Früherwachen Präparate mit einer etwas längeren Wirkdauer erforderlich sind. Zum anderen sind die anhaltenden Medikamenteneffekte am folgenden Tag zu berücksichtigen, die sogenannten "Überhangeffekte". Wenn eine uneingeschränkte Leistungsfähigkeit am Tage notwendig ist, sollten kurzwirkende Benzodiazepine, die neuen Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, oder schwächer wirksame Mittel, z. B. aus der Gruppe der Antihistaminika eingesetzt werden. Aus der Gruppe der Benzodiazepine sollten solche Präparate ausgewählt werden, die als Hypnotika klinisch geprüft wurden (Tab. 4).

Tabelle 4: Klinische Wirkungsdauer der Benzodiazepin-Hypnotika und der neuen Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika

Substanzname:	Handelsname:
<i>Kurz wirksame Hypnotika</i>	
Triazolam	Halcion
Midazolam	Dormicum
<i>Mittellang wirksame Hypnotika</i>	
Brotizolam	Lendormin
Zolpidem	Stilnox
Temazepam	Remestan, Planum
Lormetazepam	Noctamid
Zopiclone	Ximovan
Loprazolam	Sonin
Nitrazepam	Mogadan
Flunitrazepam	Rohypnol

3. Wirkstärke

Je ausgeprägter die Ein- und Durchschlafstörungen des Patienten sind, um so stärker muß zumeist die hypnotische Potenz des einzu-

setzenden Schlafmittels sein. Für die Beurteilung des Schweregrads der Schlafstörung sind nicht allein die schlafpolygraphisch objektivierbaren Daten, sondern auch die individuellen Beschwerden des Patienten, im Kontext seines allgemeinen Schlafverhaltens und seiner Lebensumstände, entscheidend. Patienten ohne Auffälligkeiten in einer polysomnographischen Schlafaufzeichnung können über gestörten Schlaf klagen, während Patienten mit pathologischen Ergebnissen dadurch subjektiv nicht beeinträchtigt sein müssen [15]. Besonders bei chronisch Schlafgestörten und älteren Patienten sind Fehleinschätzungen vor allem bei der Schlafdauer bekannt. Im Extremfall der sogenannten Fehlwahrnehmung des Schlafzustandes liegt die objektivierbare Schlafstruktur trotz einer subjektiven Schlafstörung vollkommen im Normbereich [50]. Bei der Therapie ist aber auch zu berücksichtigen, daß das Gefühl eines gestörten Schlafes, wie das des Schmerzes, vorwiegend auf den Erfahrungen des Betroffenen basiert. Auch wurde bisher keine allgemein gültige Beziehung zwischen objektiven Schlafparametern und der subjektiven Schlafqualität gesichert. Man sollte daher zurückhaltend sein, die Beschwerden der Patienten aufgrund objektiver Meßgrößen in Frage zu stellen [9]. Die Behandlung sollte dem Prinzip "Beschwerde vor Befund" folgen. Nimmt der Arzt die Beschwerden des Patienten ernst, so verhindert er die Frustration des Patienten durch den Arzt und eine ungesteuerte Eigentherapie mit Schlafmitteln.

4. Berücksichtigung von Kontraindikationen

Selbstverständlich ist auch beim Einsatz von Schlafmitteln vor der Verordnung das Vorliegen von Kontraindikationen genau zu überprüfen und ggf. auf ein Präparat aus einer anderen Stoffgruppe auszuweichen. Neben den üblichen Faktoren, wie Allergien, Begleitkrankheiten (z. B. Glaukom, Prostata-Hypertrophie bei anticholinerg wirksamen Substanzen) oder Stoffwechselstörungen (Leber- oder Niereninsuffizienz) gilt es im Bereich der Schlafmittel noch einige spezielle Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die hier nochmal aufgeführt werden sollen.

Suchtanamnese:

Patienten mit einer Suchtanamnese bezüglich Alkohol, Tabletten oder illegalen Drogen dürfen keine Schlafmittel mit Abhängigkeitspoten-

tial, z.B. Benzodiazepine oder gar Barbiturate, erhalten. Diese Stoffgruppen können beispielsweise durch sedierende Antidepressiva oder Neuroleptika ersetzt werden.

Suizidalität:

Benzodiazepine besitzen eine relativ große therapeutische Breite. Bei Suizidgefährdung sollte dennoch die kleinste Packung rezeptiert werden. Barbiturate und andere alte Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, ebenso wie Chloralhydrat sind aufgrund ihrer hohen Toxizität kontraindiziert. Für Antidepressiva besteht eine relative Kontraindikation. Sie können in höheren Dosierungen vital gefährdende kardiale Nebenwirkungen haben. Sie dürfen bei Suizidgefährdung nur unter enger ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Alter des Patienten:

Noch aufmerksamer als beim jungen Menschen muß bei älteren Patienten die niedrigstmögliche Dosis über die kürzestmögliche Zeit eingesetzt werden. Dies sollte mindestens einmal im Monat überprüft werden. In höherem Alter verlängert sich die Halbwertszeit von Medikamenten, bei Schlafmitteln kann ein Überhang der Wirkung am nächsten Tag die Folge sein. Präparate mit kurzer Halbwertszeit zeigen auch bei älteren Patienten weniger unerwünschte Wirkungen am Tage, sie werden deshalb bevorzugt eingesetzt, um eine Akkumulation zu verhindern [13, 15, 52]. Zudem muß mit einer beträchtlichen interindividuellen Variabilität der Wirkungen und Nebenwirkungen gerechnet werden. Auch das Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen verändert sich. Nach Benzodiazepineinnahme wurden bei älteren Patienten Verwirrheitszustände, paradoxe Vigilanzsteigerungen und sogar Halluzinationen beobachtet [23, 45, 58]. Durch die muskelrelaxierende Wirkung kann es zu Muskelschwäche und zu Ataxie, und damit zu Stürzen bei einem nächtlichen Aufstehen kommen. Sedierende Antidepressiva sind im Alter als Schlafmittel häufig nicht geeignet, da die Patienten Kontraindikationen, wie Herz- und Kreislauferkrankungen, Prostatahypertrophie oder Glaukom aufweisen [8]. Beim Einsatz von niederpotenten Neuroleptika [44] ist auf anticholinerge Begleiterscheinungen, extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen und blutdrucksenkende sowie hämatologische Begleiteffekte zu achten. Am ehesten haben sich in der Geriatrie Präpa-

rate mit geringen anticholinergen Nebenwirkungen, wie Pipamperon oder Melperon sowie Promethazin bewährt.

Substanzen und Anwendungsempfehlungen

1. Naturpräparate

Pflanzliche Substanzen werden seit Jahrhunderten bei Schlafstörungen angewendet. Neben Baldrian und dessen Derivaten werden gerne Zubereitungen mit Hopfen, Passionsblume, Melisse und Kawnin eingesetzt. Ihnen wird eine milde sedierende und stimmungsaufhellende Wirkung zugeschrieben [65]. In placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien ist für Baldrian-Zubereitungen eine hypnotische Wirkung auf subjektive Schlafparameter bestätigt worden, doch ließ sich diese Wirkung nicht schlafpolygraphisch objektivieren [5]. Dem Nachteil einer geringen schlafanstoßenden Wirkung steht der Vorteil geringer Nebenwirkungen [24] und einer praktisch fehlenden Toxizität gegenüber. Pflanzliche Sedativa haben ihr Einsatzgebiet bei leichten Schlafstörungen, die noch zu keiner Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit geführt haben. Vor jedem Einsatz von stärker wirksamen Schlafmitteln sollte geprüft werden, ob nicht auch der Einsatz eines pflanzlichen Präparates ausreicht.

2. Benzodiazepin-Hypnotika

Benzodiazepin-Hypnotika werden heute im allgemeinen als Schlafmittel der ersten Wahl eingestuft. Dies ist dem relativ günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Präparate zuzuschreiben. Klinisch gesehen machen sie den Schlaf länger, tiefer und ruhiger, der Schlaf wird als erholsamer empfunden [z.B. 14, 26]. Schlafpolygraphisch bestätigen sich diese Wirkungen durch eine verkürzte Schlaflatenz, weniger Aufwachvorgänge, eine verlängerte Gesamtschlafzeit und eine erhöhte Schlaffeffizienz [49, 61, 69]. Paradoxerweise verringert sich der Tiefschlafanteil, während Frequenzbereiche von 11 - 14 Hz, zum Teil auch 17 - 25 Hz, zunehmen. Auch eine leichte Verminderung des REM-Schlafs wurde beobachtet [10, 11]. Die Verschreibung von Benzodiazepinen hat neben der Normalisierung des Schlafes die damit verbundene Verbesserung der Vigilanz und des Wohlbefindens am

Tage zum Ziel. Vor allem bei Präparaten mit langer Wirksamkeit und bei Gabe von höheren Dosierungen sind jedoch Überhangeffekte mit Tagessedierung und Einbußen in der Leistungsfähigkeit und im Reaktionsvermögen möglich [46, 48]. Sogar der Schlaf in der 24 Stunden später folgenden Nacht kann beeinflusst werden [10]. Obwohl diese Einschränkungen der Leistungsfähigkeit längere Zeit anhalten können, bemerken sie die Patienten zum Teil nicht oder nur zu Beginn der Behandlung. Vor allem bei schnell im ZNS anflutenden Benzodiazepinen wurden Einbußen der Merkfähigkeit und beim Gedächtnis sowie Amnesien beobachtet [17, 48]. Die Kombination mit Alkohol erhöht das Risiko einer Amnesie, der sedierende Effekt kann potenziert und die Tagesleistung stärker beeinträchtigt werden. Bei Patienten mit Schlafapnoe kann die Kombination aus muskelrelaxierender Wirkung und Atemsuppression gefährlich werden [16]. Deshalb ist auch der Einsatz bei Patienten mit Myasthenie und einigen anderen Muskelerkrankungen kontraindiziert. Mit zunehmendem Alter werden paradoxe Reaktionen mit Antriebssteigerung und Erregungszuständen häufiger. Selten treten nach Benzodiazepinen Kopfschmerzen, Blutdruckabfälle oder Abnahme der Libido auf. Wichtige Sonderfälle sind die Wirkungssteigerung von Benzodiazepinen nach Einnahme von Cimetidin, dem Tuberkulostatikum Iso-Nikotinsäure-Hydrazid (INH) oder oralen Kontrazeptiva [37, 39]. Die größte Gefahr einer Benzodiazepineinnahme stellt das Abhängigkeitspotential dar [54]. Nach einer Einnahme über mehrere Wochen kann es zu einer Toleranzentwicklung und schließlich zu einer Abhängigkeit kommen. Der Begriff Absetz- oder Rebound-Insomnie beschreibt ein Auftreten von Ein- und Durchschlafstörungen bei abruptem Absetzen eines Hypnotikums, auch wenn keine Abhängigkeit vorliegt [35, 36]. Durch eine primär niedrige Dosierung und ein allmähliches Ausschleichen beim Absetzen läßt sich diese Symptomatik lindern, gelegentlich auch verhindern. Zur Erleichterung von Absetzproblemen kann eine Substitution mit sedierenden Antidepressiva versucht werden.

Die Auswahl eines Benzodiazepins wird entscheidend durch dessen Wirkungscharakteristik bestimmt. Unterschiede entstehen dabei durch die Rezeptor-Affinität und durch die dadurch bestimmte relative Dosis, durch pharmakokinetische Parameter, wie Absorption, Verteilungs- und Eliminationsgeschwindigkeit, wirksame Metaboliten sowie pharmakodynamische Aspekte. Die klinisch wichtige Wir-

kungsdauer wird vor allem von pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmt (Tab. 4). Als Schlafmittel kommen primär kurz und mittellang wirkende Präparate in Betracht. Mittellang und länger wirkende Substanzen können eingesetzt werden, wenn ein sedierender oder anxiolytischer Effekt am Tag erwünscht ist. Langwirkende Benzodiazepine sind zum primären Einsatz als Schlafmittel im allgemeinen weniger geeignet.

3. Barbiturate und andere Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika

Vor allem Barbiturate und Bromsalze waren als klassische Schlafmittel bis zur Einführung der Benzodiazepine weit verbreitet. Aufgrund der hohen Toxizität und anderer verhältnismäßig häufiger Nebenwirkungen sind diese Stoffe, ebenso wie Piperidindione, Chinazolin-Derivate, Aldehyde und Glycol-Derivate heute als Schlafmittel obsolet.

4. Neue Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika

Nicht-Benzodiazepine vom Typ der Cyclopyrrolone (Zopiclone) und Imidazopyridine (Zolpidem) sind seit kurzer Zeit als Schlafmittel erhältlich. Der Wirkmechanismus soll bei diesen Substanzen über eigene Bindungsstellen des Benzodiazepin-Rezeptor-Komplexes vermittelt sein [34, 73]. Beide Präparate sind kurzwirksame Schlafmittel mit einer Eliminations-Halbwertszeit von etwa 5 - 6,5 Stunden. Im Vergleich zu kurzwirksamen Benzodiazepinen sollen Rebound-Schlafstörungen nach Absetzen der Präparate geringer ausgeprägt sein [20]. Auch wird ein geringerer Adaptionseffekt diskutiert [19, 56]. Über den Langzeiteinsatz liegen dennoch keine ausreichenden Erfahrungen vor, so daß eine abschließende Beurteilung zur Zeit noch nicht möglich ist. Der Indikationsbereich entspricht im wesentlichen dem von kurzwirksamen Benzodiazepinen.

5. Antidepressiva

Einige Antidepressiva besitzen eine bemerkenswerte sedative Potenz [27, 38, 64], so daß sie zur Behandlung von Schlafstörungen verwendet werden können. Einen schlafverbessernden Effekt zeigen vor allem Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin und Mianserin. Diese Mittel eignen sich vor allem zur Behandlung von Depressionen mit Schlafbeschwerden und von Ein- und Durchschlafstörungen mit einer

ängstlich-depressiven Begleitsymptomatik [31]. Aus der klinischen Erfahrung heraus ist der Einsatz auch bei Ein- und Durchschlafstörungen anderer Ursache möglich, wenn alle Nebenwirkungen und Kontraindikationen beachtet werden. Der Arzt muß sich dennoch darüber im klaren sein, daß keine ausreichende Zahl klinischer Prüfungen die Verwendung von Antidepressiva für diese Indikation wissenschaftlich gesichert hat.

Trizyklische Antidepressiva haben eine relativ lange Halbwertszeit von zumeist mehr als 20 Stunden. Nach einer Einnahme beim Zubettgehen wirken sie nicht nur schlafverbessernd, sondern auch noch am folgenden Tag stimmungsaufhellend, angstlösend und beruhigend. Ein möglicher, aber nicht gesicherter Vorteil ist ein im Vergleich zu Benzodiazepinen geringer ausgeprägter atemdepressiver Effekt, der einen Einsatz bei Patienten mit Schlafapnoe ermöglicht [22]. Mit Ausnahme des Trimipramins [67, 75] unterdrücken Antidepressiva den Traumschlaf. Es ist unklar, ob dies langfristig nachteilig für den Patienten sein kann. Relativ häufig treten vor allem bei trizyklischen Antidepressiva unerwünschte Wirkungen, überwiegend durch anticholinerg bedingte Effekte auf. Mundtrockenheit, Schwitzen, Miktionsbeschwerden, Potenzstörungen, Obstipation, Sehstörungen und ein feinschlägiger Tremor sind meistens nur vorübergehend vorhanden. Gefährlicher sind Herzrhythmus-Störungen, eine Erhöhung des Augen-Innendruckes bei Glaukompatienten, cerebrale Anfälle und agitierte, paranoide und delirante Syndrome, die vor allem bei höheren Dosierungen vorkommen können. Die Kombination mit anderen anticholinergen Substanzen, z. B. Anti-Parkinsonmitteln kann solche unerwünschte Wirkungen auslösen. Nur in besonderen Ausnahmefällen zu tolerieren ist aufgrund von Wechselwirkungen die gleichzeitige Einnahme von Antihypertensiva, Monoaminoxidase-Inhibitoren, Methylphenidat, Antikoagulantien und Sympathikomimetika. Bei Vorliegen schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Epilepsien, Glaukom, Prostata-Hypertrophie, Pylorusstenose und bei Schwangerschaft ist die Verwendung trizyklischer Antidepressiva als Schlafmittel kontraindiziert [6, 8, 41].

Die optimale Dosierung muß individuell für jeden Patienten ermittelt werden, da eine erhebliche Variabilität der schlafanstoßenden Wirkung besteht. Man beginnt üblicherweise mit 10 - 25 mg, wobei Dosissteigerungen bis zu einer antidepressiv wirksamen Dosis möglich

sind. Tritt ein Überhang am nächsten Tag auf, muß nicht notwendigerweise die Dosis reduziert werden. Häufig genügt es, den Einnahmezeitpunkt vorzuverlegen. Suizidalen Patienten sollten Antidepressiva entweder überhaupt nicht oder in der kleinsten Packungsgröße (N1) rezeptiert werden, da trizyklische Antidepressiva bereits in einer Dosierung von 2 g tödlich wirken können.

6. Neuroleptika

Im komplexen Wirkprofil der Neuroleptika ist die hypnotisch sedierende Komponente entscheidend für die Funktion als Schlafmittel. Die sedierende Wirkung eines Präparats ist dabei in etwa gegenläufig zu seiner antipsychotischen Wirkung. Sedierende Neuroleptika werden vor allem bei Schlafstörungen im Zusammenhang mit Psychosen eingesetzt, und bei Patienten, bei denen Kontraindikationen für Benzodiazepine bestehen. Dazu gehören auch Patienten, bei denen eine Abhängigkeitsgefahr vermutet werden kann oder die Risikofaktoren für Präparate wie z. B. Antidepressiva, aufweisen. Die Präparate werden gerne bei älteren Patienten eingesetzt, da Komplikationen durch kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie z. B. bei Antidepressiva weitgehend fehlen und Benzodiazepine vielfach kontraindiziert sind. Neuroleptika haben wie Antidepressiva eine hohe Nebenwirkungsrate. Es finden sich anticholinerge Effekte, extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen, Blutdrucksenkung, hämatologische Begleiteffekte und die Gefahr, mit ihnen Spätdyskinesien auszulösen [6, 42]. Gewöhnungseffekte sind nicht zu erwarten. Das kritische Verhältnis von hypnotischer Wirkung zu unerwünschten Wirkungen beschränkt die Behandlungsindikation auf Sondersituationen, insbesondere im psychiatrischen Bereich [3].

7. Andere Hypnotika und Sedativa

Das Alkohol-Derivat Chloralhydrat entfaltet seine Wirkung relativ schnell, d. h. innerhalb einer halben Stunde. Es wirkt leicht sedierend. Eine signifikante Verbesserung der Schlafparameter von schlafgestörten Gesunden ist nicht gesichert [33]. Von Nachteil ist die geringe therapeutische Breite. Etwa 5 - 10 g (20 - 40 Kps. Chloraldurat®) können letal wirken. Chloralhydrat und Alkohol können sich in ihrer Wirkung verstärken, die gemeinsame Einnahme ist daher streng kontraindiziert. Chloralhydrat reizt die Magen-Schleimhaut und kann

Übelkeit auslösen. Gelegentlich treten allergische Reaktionen, Verwirrheitszustände und Halluzinationen auf [63]. Gefährdet sind vor allem ältere Menschen. Bei Leber-, Herz-, Nieren- und Magen-Darm-Erkrankungen ist Chloralhydrat wegen direkter Organtoxizität kontraindiziert [12]. Aufgrund einer schnellen Adaptation der Wirkung besitzt das Präparat ein Abhängigkeitsrisiko. Eine auf mehrere Tage befristete Einnahme kann bei leichten Einschlafstörungen indiziert sein, z. B. während eines stationären Aufenthalts.

Die Antihistaminika, die auf dem Markt frei verfügbar sind, werden relativ häufig gebraucht, als Schlafmittel vor allem Diphenhydramin, Hydroxin, Doxylamin und Promethazin. Die Anflutungsdauer bis zum maximalen Plasmaspiegel ist 2 - 3 Stunden, die sedierende Wirkung tritt daher verzögert ein. Die Wirkdauer kann als mittellang geschätzt werden. Die schlafanstoßende Potenz ist gering und liegt deutlich unter der von Benzodiazepinen [68]. In klinischen Studien konnte eine subjektiv verbesserte Schlafqualität über eine Woche nachgewiesen werden [59, 60]. Bei längerer Einnahme werden häufig Adaptationseffekte und damit ein Wirkungsverlust beobachtet. Prüfungen zur Veränderung objektiver Schlafparameter und Langzeitstudien bei Patienten mit Ein- und Durchschlafstörungen fehlen bisher. Aufgrund anticholinergischer Nebenwirkungen ist eine Kombination mit anderen anticholinerg wirksamen Schlafmitteln (Antidepressiva, Neuroleptika) nicht zu empfehlen. Patienten mit leichten, nicht chronifizierten Schlafstörungen können von einer auf wenige Wochen befristeten Einnahme oder im Rahmen einer Intervalltherapie von Antihistaminika profitieren. Eine kritische Indikationsstellung ist bei geriatrischen Patienten erforderlich, da diese ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Delirs aufweisen [51].

Clomethiazol hat eine ausgeprägte sedativ-hypnotische Wirkung. Es hat den Vorteil einer raschen Elimination und vermeidet gerade bei älteren Patienten einen Überhang am nächsten Morgen. Es besitzt ein ausgeprägtes Abhängigkeitspotential. Die Substanz kann außerdem eine Hypersekretion und Atemdepression auslösen. Der Einsatz ist nur in besonderen Ausnahmefällen, ggf. bei älteren Schlafgestörten in geringen Dosen, maximal über eine Woche und nur unter enger ärztlicher Kontrolle zu empfehlen. Die Verwendung des Präparats sollte primär auf die Behandlung des akuten Delirs beschränkt bleiben.

8. Alkohol

Alkohol ist als Schlafmittel ärztlicherseits nicht zu empfehlen. Einmaliger Alkoholgenuß kann, obwohl er eine schlaffördernde Wirkung besitzt, die Schlafkontinuität stören und den Traumablauf und die Schlaftiefe verringern [47, 57]. Nach abendlichem Alkoholgenuß sind vor allem sind Patienten mit Atemfunktionsstörungen oder mit zusätzlicher Hypnotikaeinnahme gefährdet. Längerdauernder Alkoholkonsum in höheren Dosen bewirkt fast immer eine Ein- und Durchschlafstörung, insbesondere findet sich diese Symptomatik sehr häufig bei Alkoholabhängigkeit. Eine Verstärkung tritt beim Alkoholentzug auf. Häufig persistiert in dieser Situation die gestörte Schlaffähigkeit über Monate [53]. Bei jeder chronischen Schlafstörung ist daher der Alkoholkonsum des Patienten kritisch zu hinterfragen.

Literaturverzeichnis

- (1) American Psychiatric Association (APA) (1987). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-III-R). Deutsche Bearbeitung und Einführung von Wittchen H-U, Saß H, Zaudig M, Köhler K, Beltz, Weinheim
- (2) American Sleep Disorders Association (ASDA) (1990). The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Allen press, Lawrence
- (3) Arbeitsgemeinschaft für Neuropharmakologie und Psychiatrie (1985): Spätdyskinesien nach Neuroleptikagabe. Deutsches Ärzteblatt 23: 1787
- (4) Association of Sleep Disorders Centers (ASDC) (1979). Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. Sleep 2: 1-137
- (5) Balderer G, Borbely AA (1985). Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacol 87: 406-409
- (6) Benkert O, Hippus H (1986). Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer Verlag, Berlin
- (7) Berti LA, Hoffmann SO (1990). Psychogene und psychoreaktive Störungen des Schlafes. Vorkommen, Typen, Ursachen und Therapie. Nervenarzt 61: 16-27

- (8) Böning J (1982). Zentrilmotorische und extrapyramidale Nebenwirkungen unter Therapie mit Antidepressiva. *Fortschr Neurol Psychiatr* 50: 35-47
- (9) Borbely AA (1984). Das Geheimnis des Schlafs. dtv, München
- (10) Borbely AA (1986). Benzodiazepinhypnotika: Wirkungen und Nachwirkungen von Einzeldosen. In: Hippus H, Engel RR, Laakmann G (Hrsg): *Benzodiazepine. Rückblick und Ausblick*. Springer, Berlin: 96-100
- (11) Borbely AA (1986). Schlafmittel und Schlaf. Übersicht und therapeutische Richtlinien. *Therapeutische Umschau* 43: 509-516
- (12) Byerley B, Gillin JC (1984). Diagnosis and management of insomnia. *Psychiatr Clin North Am* 7: 773-789
- (13) Carskadon MA, Brown E, Dement WC (1982). Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. *Neurobiol Aging* 3: 321-327
- (14) Cordingly GJ, Dean BC, Harris RI (1984). A double-blind comparison of two benzodiazepine hypnotics, flunitrazepam and triazolam, in general practice. *Curr Med Res Opin* 8: 714-719
- (15) Dement WC, Seidel W, Carskadon MA (1984). Issues in the diagnosis and treatment of insomnia. *Psychopharmacol Suppl* 1: 11-43
- (16) Dolly FR, Block AJ (1982). Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 73: 239-243
- (17) Dorow R, Berenberg D (1990). Benzodiazepine und Amnesie. In: Rudolph GA, Engfer A (Hrsg): *Schlafstörungen in der Praxis. Diagnostische und therapeutische Aspekte*. Vieweg, Braunschweig, Wiesbaden: 82-102
- (18) Dube S, Jones DA, Bell J, Davies A, Ross E, Sitaram N (1986). Interface of panic and depression: Clinical and sleep EEG correlates. *Psychiatry Res* 19: 119-133
- (19) Fleming JAE, Bourgouin J, Hamilton P (1988). A sleep laboratory evaluation of the long-term efficacy of zopiclone. *Can J Psychiatry* 33: 103-107
- (20) Fleming JA, McClure DJ, Mayes C, Phillips R, Bourgouin J (1990). A comparison of the efficacy, safety and withdrawal effects of zopiclone and triazolam in the treatment of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 5: 29-33

- (21) Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ (1987). Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics: A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 44: 36-44
- (22) Gillin JC, Byerley WF (1990). Drug-therapy: the diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 322: 239-248
- (23) Greenblatt D, Allen M (1978). Toxicity of nitrazepam in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Br J Clin Pharmacol* 5: 407-413
- (24) Grossmann W (1979). Schlaf und Phamakon. *Pharmakotherapie* 2: 214-222
- (25) Hajak G, Rütther E, Hauri PJ (1992). Insomnien. In: Berger M (Hrsg.): *Handbuch des gesunden und kranken Schlafes*. Springer, Berlin, Heidelberg: 67-119
- (26) Hartmann E, Lindsley JG, Spinweber C (1983). Chronic insomnia: Effects of tryptophan, flurazepam, secobarbital and placebo. *Psychopharmacol* 80: 138-142
- (27) Hartmann E, Cravens J (1973). The effects of long-term administration of psychotropic drugs on human sleep: III. The effects of amitriptyline. *Psychopharmacol* 33: 185-202
- (28) Hauri PJ (1989). Primary Insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Saunders WB, Philadelphia: 442-447
- (29) Hauri PJ, Olmstead E (1980). Childhood-onset insomnia. *Sleep* 3: 59-66
- (30) Hermann-Maurer EK, Schneider-Helmert D, Zimmermann A, Schönenberger GA (1990). Diagnostisches Inventar nach DSM-III bei Patienten mit schweren Schlafstörungen. *Nervenarzt* 61: 28-33
- (31) Hippius H, Rütther E (1977). Klinik und Therapie von Störungen der Schlaf-Wach-Funktion. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 83: 914
- (32) Hoffmann SO (1980). Psychodynamik und Therapie von Schlafstörungen. *Internist Prax* 20: 495-500
- (33) Institute of Medicine (1979). Sleeping pills, insomnia and medical practice: report of a study. National Academy of Sciences, Washington D.C., Institute of Medicine publication No. 79-04
- (34) Julou L, Blanchard JC, Dreyfus JF (1985). Pharmacological and Clinical studies of cyclopyrrolones: zopiclone and suriclone. *Pharmacol Biochem Behav* 23: 653-659

- (35) Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD (1983). Early morning insomnia with rapidly eliminated benzodiazepines. *Science* 220: 95-97
- (36) Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD (1983). Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacol* 26:121-137
- (37) Klotz U (1987). Klinische Pharmakologie der Schlafmittel. In: Hippus H, Rütger E, Schmauß M (Hrsg): *Schlaf-Wach-Funktionen*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio: 145-150
- (38) Kupfer D (1982). Interaction of EEG sleep, antidepressants and affective disease. *J Clin Psychiatry* 43: 30-35
- (39) Leutner V (1990). *Schlaf, Schlafstörung, Schlafmittel*. Editiones Roche, Basel
- (40) Levy AB, Dixon KN, Schmidt H (1988). Sleep architecture in anorexia nervosa and bulimia. *Biol Psychiatry* 23 (1): 99-101
- (41) Livingston RL et al. (1983). Tricyclic antidepressants and delirium. *J Clin Psychiatry* 44: 173-176
- (42) Lund R, Rütger E (1984). Medikamentöse Behandlung von Schlafstörungen. *Internist* 25: 543-546
- (43) Lund R, Rütger E (1985). Chronische Hypersomnie. In: Faust V (Hrsg): *Schlafstörungen*. Hippokrates, Stuttgart: 76-83
- (44) Malsch U (1987). Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten. *Therapiewoche* 37: 2484-2487
- (45) Marttila J, Hammel R, Alexander B, Zistiak R (1977). Potential untoward effects of long-term use flurazepam in geriatric patients. *J Am Pharm Assoc* 17: 692-695
- (46) Mendelson WB (1980). *The Use and Misuse of Sleeping Pills. A Clinical Guide*. Plenum press, New York
- (47) Mendelson WB (1987). *Human Sleep: Research and clinical care*. Plenum Press, New York
- (48) Mendelson WB (1987). Pharmacotherapy of insomnia. *Psychiatr Clin North Am* 10: 555-563
- (49) Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC, Weingartner H (1984). The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Res* 12: 235-250
- (50) Miles LE, Dement WC (1980). Objective sleep parameters in elderly men and women. *Sleep* 3: 131-151
- (51) Moran MG, Thompson TL, Nies AS (1988). Sleep Disorders in the Elderly. *Am J Psychiatry* 145: 1369-1378

- (52) Morgan K (1984). Effects of two benzodiazepines on the speed and accuracy of perceptual-motor performance in the elderly. *Psychopharmacol Suppl* 1: 79-83
- (53) Mossberg D, Liljeberg P, Borg S (1985). Clinical conditions in alcoholics during long-term abstinence: A descriptive longitudinal treatment study. *Alcohol* 2: 551-553
- (54) National Institute of Mental Health (1984). Consensus conference report: Drugs and insomnia - the use of medications to promote sleep. *JAMA* 251: 2410-2414
- (55) Parkes JD (1985). Sleep and its disorders. Saunders WB, Eastbourne
- (56) Pecknold J, Wilson R, Le Morvan P (1990). Long term efficacy and withdrawal of zopiclone: a sleep laboratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 5: 57- 67
- (57) Pokorny AD (1978). Sleep disturbances, alcohol, and alcoholism: a review. In: Williams RL, Karacan I (eds): *Sleep disorders: Diagnosis and Treatment*. John Wiley and Sons, New York. 233-260
- (58) Reeves R (1977). Comparison of triazolam, flurazepam and placebo as hypnotics in geriatric patients with insomnia. *J Clin Pharmacol* 17: 319-323
- (59) Rickels K, Ginsberg J, Morris RJ (1984). Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double blind study. *Curr Ther Res* 35: 532-540
- (60) Rickels K, Morris RJ, Newman H, Rosenfeld H, Schiller H, Weinstock R (1983). Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol* 23: 235-242
- (61) Roehrs TA, Zorick FJ, Wittig RM, Roth T (1986). Dose determinants of rebound insomnia. *Br J Clin Pharmacol* 22: 143-147
- (62) Rudolph GA (1985). Der Schlaf bei endogenen Psychosen. In: Faust (Hrsg.): *Schlafstörungen*. Hippokrates, Stuttgart: 94-100
- (63) Rudolf GA (1990). Der Stellenwert der in Behandlung von Schlafstörungen verwendeten Hypnotika. In: Rudolf GA, Engfer A (Hrsg): *Schlafstörungen in der Praxis*. Diagnostische und therapeutische Aspekte. Vieweg, Braunschweig, Wiesbaden: 48-61
- (64) Scharf MB, Hirschowitz J, Zemlon FP, Lichstein M, Wood M (1986). Comparative effects of Limbitrol and Amitriptylin on sleep efficiency and architecture. *J Clin Psychiatry* 47: 587-591
- (65) Schimmel KCH (1985). Pflanzliche Sedativa. In: Faust V (Hrsg): *Schlafstörungen*. Hippokrates, Stuttgart: 188-194

- (66) Schubert FC (1986). Kognitive Therapie psychogener Schlafstörungen: Ein Erklärungs- und Handlungsansatz. *Psychiat Prax* 13: 1-9
- (67) Settle EC, Ayd FJ (1980). Trimipramine: twenty years worldwide clinical experience. *J Clin Psychiatry* 41: 266-274
- (68) Spiegel R, Allen SR (1984). Die Wirkung eines nicht rezeptpflichtigen Schlafmittels auf das Schlafpolygramm gesunder Probanden. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 73: 163-173
- (69) Spinweber CL, Johnson LC (1982). Effects of triazolam (0,5 mg) on sleep, performance, memory and arousal threshold. *Psychopharmacol* 76: 5-12
- (70) Steinberg R, Brenner PM, Lund R, Rüther E (1987). Behandlung chronischer Insomnien. In: Hippus H, Rüther E, Schmauß M (Hrsg): *Schlaf-Wach-Funktionen*. Springer, Berlin: 131-143
- (71) Tan TL, Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Bixler EO (1984). Biopsychobehavioral correlates of insomnia IV. Diagnosis based on DSM-III. *Am J Psychiatry* 141: 357-363
- (72) Thorpy MJ (1990). Disorders of arousal. In: Thorpy MJ (ed): *Handbook of Sleep Disorders*. Dekker, New York, Basel: 531-549
- (73) Trifiletti RR, Snyder SH (1984). Anxiolytic cyclopyrroles zopiclone and suriclone bind to a novel site linked allosterically to benzodiazepines. *Molecular Pharmacol* 26: 458-469
- (74) Wagner DR (1990). Circadian rhythm sleep disorders. In: Thorpy MJ (ed): *Handbook of Sleep Disorders*. Dekker, New York, Basel: 493-527
- (75) Wiegand M, Berger M, Zulley J, von Zerssen D (1986). The effect of trimipramine on sleep in patients with major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 19: 198-199
- (76) Zarcone V (1989). Sleep abnormalities in schizophrenia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Saunders WB, Philadelphia: 422-423